



УДК 617.764.5-089.819.1

СЕГМЕНТАРНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСХОДЯЩЕЙ ИНФЕКЦИИ

**С.В. ШКОДКИН^{1,2}, В.П. БОНДАРЕВ³
М.И. КОГАН⁴, С.В. ИВАНОВ⁵
Е.Ф. МИХАЙЛОВА², Н.Г. БАХТИНА²
Ю.Б. ИДАШКИН², О.В. МИРОШНИЧЕНКО¹
А.В. ЛЮБУШКИН¹**

*¹Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

*²ОГБУЗ «Белгородская областная
клиническая больница
Святителя Иоасафа»*

*³ОГБУЗ «Курское областное
патологоанатомическое бюро»*

*⁴Ростовский государственный
медицинский университет*

*⁵Курский государственный
медицинский университет*

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Мочеточниковый стент рутинно используется в урологии. Воспаление, обструкция стента – основные причины хирургических осложнений.

Структурные изменения почек и верхних мочевых путей после односторонней уретеросигмостомии изучены на 20 кроликах самцах породы Серый великан массой 4420 – 4630 граммов. В основной группе выполнена имплантация экспериментального стента, в качестве контроля установлен внутренний полиуретановый мочеточниковый стент аналогичного диаметра. В до- и послеоперационном периоде производили лабораторные исследования крови и мочи. Ультразвуковое исследование почек и верхних мочевых путей производили на сканере Phillips HD с использованием линейного датчика 3,8 МГц, спиральную компьютерную томографию – на томографе Philips. Лабораторный и инструментальный контроль осуществляли еще в течение месяца, затем выполняли морфологическое исследование почек и мочеточников.

Полиуретановый стент явился причиной восходящей инфекции, что привело к 100% инфицированию лоханки с развитием пиелонефроза и 40% летальным исходам в контрольной группе. Это стало причиной воспалительных и склеротических изменений в почках и верхних мочевых путях. В основной группе летальности не было, а смывы из лоханки у 30% животных оказались стерильными. По данным СКТ и УЗИ животные обеих групп имели нарушения уродинамики верхних мочевых путей, выраженность последних в контроле была достоверно больше.

Ключевые слова: мочеточниковый стент, рефлюкс, гидронефроз, пиелонефрит.

В паллиативном лечении обструктивных поражений панкреатобилиарной зоны и верхних мочевых путей на сегодняшний день внутреннее стентирование занимает ведущие позиции [1, 2, 3, 4]. В частности, как операция выбора, стентирование рассматривается у инкурабельных больных со стриктурами blastomatoznoy этиологии, с доброкачественными обструктивными поражениями у пациентов с тяжелой сопутствующей кардиопульмональной патологией и для коррекции осложнений открытых реконструктивных операций [5, 6, 7].

Одной из актуальных проблем нахождения стента в желчных или мочевых путях является быстрая контаминация бактериальной флорой, с образованием на его поверхности так называемых биопленок или биофильмов [2, 5]. Проводимая антибактериальная терапия не только не ведет к элиминации, но и способствует селекции полирезистентных штаммов бактерий [1, 2, 6]. С другой стороны, бактериальный биоциноз меняет химические показатели желчи и мочи в сторону увеличения литогенности, что приводит к обструкции стента солями [8]. Все это становится причиной как локальных, так и системных воспалительных осложнений и основным фактором летальности у данной категории пациентов [6, 8]. Замена стента является единственным способом контроля над ситуацией, но она не всегда выполнима, а риск персистенции бактериального агента выше, чем при первичной установке [8].

Разработка мер профилактики дренажной инфекции является актуальной проблемой и реализуется, главным образом, за счет модификации поверхности используемых стентов, введением антибактериальных препаратов, гидрофильных гидролизуемых покрытий, ферментов [1, 2, 5, 8].

Цель: изучить эффективность использования наноструктурного спирального стента (НСС) для профилактики восходящей инфекции в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование эффективности использования экспериментального НСС при деривации мочи в кишечник изучено на модели уретеросигмоанастомоза. Эксперименты по исследованию риска восходящей инфекции в зависимости от используемого стента выполнены на 20 кроликах самцах породы Серый великан, массой 4420 – 4630 граммов,



с соблюдением правил гуманного обращения с животными соответственно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и директивой совета 86/609/ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях». В основной группе (10 животных) выполнена имплантация экспериментального стента (патент РФ №112045 от 04.04.2011) с наружным диаметром 3 Ch и длиной 4 см, изготовленного из никелид-титановой проволоки диаметром 100 мкм, защищенного оригинальным наноструктурным покрытием на основе аморфного углерода и атомарного серебра (НП). В качестве контроля установлен внутренний полиуретановый мочеточниковый стент «White-star standart» фирмы Urotech (ФРГ) аналогичного диаметра длиной 8 см. Экспериментальные стенты изготовлены силами Научно - образовательного и инновационного центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» НИУ БелГУ: научный руководитель центра – доктор физикоматематических наук, профессор Колобов Юрий Романович и начальник научно-исследовательской лаборатории ионно - плазменных технологий НИУ БелГУ: – кандидат физикоматематических наук, профессор Колпаков Александр Яковлевич. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, весу, исходным лабораторным и инструментальным данным ($p > 0,1$).

Хирургические вмешательства выполнены в экспериментальной операционной «Центра доклинических и клинических исследований» НИУ БелГУ: научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор Покровский Михаил Владимирович. Операции проводили под комбинированным наркозом (золетил 5 мг/кг и ксилазин 3 мг/кг внутривенно), премедикация – атропин 0,04 мг/кг внутримышечно, интраоперационная антибиотикопрофилактика – цефатоксим 50 мг/кг внутривенно однократно. Из ниже - срединного лапаротомного разреза 4-5 см выделяли дистальный подвижный отдел толстой кишки и правый мочеточник (рис. 1а, б). Последний пересекали, по полужестким проводникам 0,0036` интубировали стентом (рис. 1б, с). Аспирировали пузырную мочу для бактериологического исследования. Пройодимость верхних мочевых путей восстановлена внепросветным уретеросигмоанастомозом с антирефлюксной защитой по Litbetter-Politano резорбируемой нитью PDS 7-0. Манипуляции проводили при помощи хирургической лупы с 4-х кратным увеличением. Лапаротомную рану ушивали без дренажа. Животных выдерживали на голоде в течение 6 часов.

Забор крови на лабораторное исследование проводили после интраназальной анестезии золетилом 5 мг/кг веса животного при имплантации стента, затем еженедельно в течение месяца. Для лабораторного исследования выполняли венесекцию одной из вен ушной раковины и набирали 2,0 мл крови. Интраоперационно материал получали пункцией общей подвздошной вены. Забранную кровь стабилизировали в стандартном вакуум контейнере с ЭДТА. Стандартное гематологическое исследование проводили в автоматическом режиме с последующим ручным контролем лейкоформулы в мазках, окрашенных по Романовскому-Гимзе. Плазму для биохимического исследования получали центрифугированием в течение 5 мин на скорости 500 оборотов в минуту. Регистрировали уровни общего белка, глюкозы, креатинина, мочевины, общего билирубина, фибриногена. Ультразвуковое исследование почек проводили в вентральном положении из поясничного или межреберного доступа на сканере Philips с использованием линейного датчика 3,8 МГц до выполнения уретеросигмоанастомоза и еженедельно после операции. Регистрировали морфометрические размеры и объем почки (максимальные значения), толщину паренхимы, размер пирамидок (среднее четырех измерений), кортико - медуллярное соотношение, наибольший передне-задний размер лоханки и диаметр чашечек (четыре измерения), диаметр проксимального отдела мочеточника. Физиологию почечного кровотока на различных уровнях (почечная, сегментарная, кортико-медуллярная артерии) исследовали в совмещенном В+ЦДК+М – режиме, измеряли линейные систолическую и диастолическую скорости кровотока и вычисляли индекс резистентности сосудистой стенки. Спиральную компьютерную томографию выполняли на 64 срезовом аппарате Phillips в вентральном положении в нативном режиме и с контрастным усилением (Ультравист 300 из расчета 0,25 мл на кг веса животного в краевую вену ушной раковины) перед имплантацией и экскпантацией стента. Регистрировали экскреторную фазу через 4 минуты, при необходимости выполняли отсроченное исследование через 30 минут. Регистрировали морфометрические данные: размеры почек с определением объема, толщину паренхимы, наибольший передне-задний размер лоханки и диаметр чашечек (четыре измерения), диаметр проксимального отдела мочеточника. Определяли относительную рентгеновскую плотность (НУ) почечных структур (паренхима, мозговое вещество, чашечно-лоханочная система) в нативную и экскреторную фазы исследования.

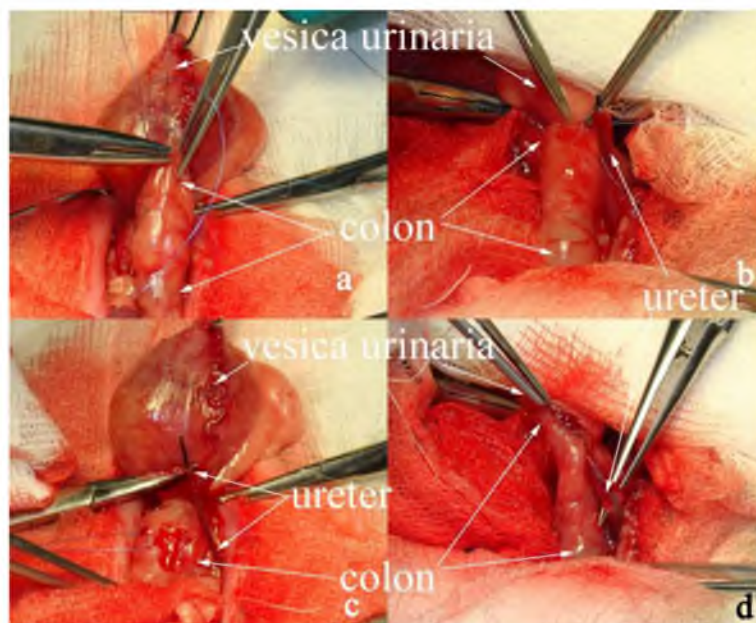


Рис. 1. Этапы формирования уретеросигмоанастомоза (пояснения в тексте)

Через месяц после начала эксперимента животных выводили из опыта путем передозировки ксилозином 10 мг/кг. Для морфологического исследования из лапаротомного доступа в асептических условиях выполняли нефруретерэктомию, аспирировали лоханочную мочу для бактериологического исследования. Проводили макроскопическую оценку состояния почки и мочеточника и распространенность спаечного процесса в брюшной полости.

Материал фиксировали в 10% растворе забуференного формалина в течение суток. После фиксации строго в поперечном направлении через ворота почек или продольно через латеральный край производили рассечение почек для оценки внутренней структуры. После макроскопического исследования и фоторегистрации наблюдаемых изменений брали материал для гистологического исследования. Кусочки из мочеточников на исследование брали из нескольких мест в поперечном направлении. После стандартной автоматизированной проводки срезы для гистологического исследования толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в автомате «Autostainer XL» (Leica, Германия). Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом «Leica DM4000B» с системой видеорегистрации и морфометрии изображений. С помощью программного обеспечения данного микроскопа производили измерение диаметров просветов канальцев в прямой и свернутой частях коркового вещества почек, соответственно оценивая прямые и извитые сегменты.

Исследование выполнено в рамках государственного контракта № 14.740.11.0182 по теме: «Биомедицинское исследование изменений структур органов и тканей при имплантации стентов нового поколения».

Результаты и их обсуждение. Продолжительность операции составила $32,7 \pm 5,9$ мин. Отсутствовали какая-либо значимая кровопотеря, хирургические и анестезиологические осложнения.

Кишечная деривация мочи имела выраженную агрессивность в отношении верхних мочевых путей и почек. Полиуретановый стент явился причиной восходящей инфекции, что привело к 100% инфицированию лоханки с развитием пионефроза и системным воспалительным осложнениям у животных контрольной группы. Последние привели к четырем (40%) летальным исходам в контрольной группе на 13, 15(2) и 17 сутки. В основной группе летальности не было, а смывы из лоханки у 3 животных оказались стерильными (рис. 2). Исходное бактериологическое исследование не выявило инфицирования пузырной мочи. Бактериологическое исследование лоханочной мочи при выведении из опыта у животных контрольной группы выявило микст инфекцию в 80% наблюдений, при этом из семи положительных бактериологических исследований в основной группе только в трех случаях (42,9%) высевали более одного микроорганизма.

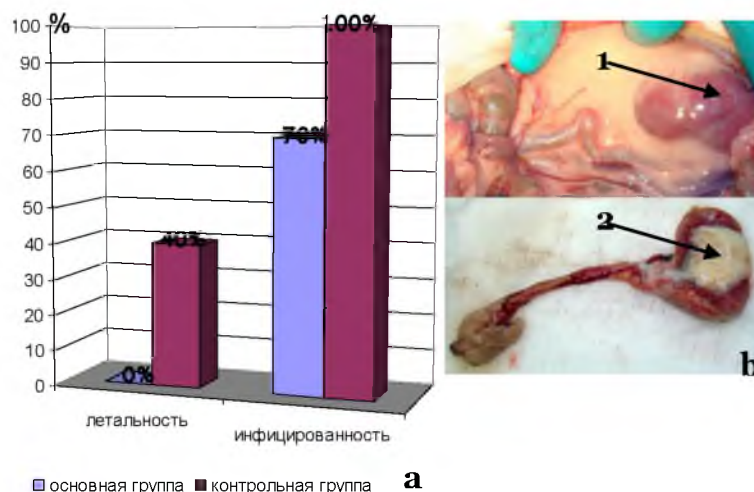


Рис. 2. Летальность и инфицированность лоханки в группах наблюдения (а), операционная и секционная картина апостематозного пиелонефрита (1) и пионефроза (2) у животного контрольной группы (b)

В обеих группах наблюдения зарегистрировали снижение уровня гемограммы и развитие тромбоцитоза относительно исходных значений (эритроциты – $5,27 \pm 0,63 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $192,2 \pm 20,3$ г/л, гематокрит $40,2 \pm 2,8\%$, тромбоциты $172,8 \pm 38,3 \times 10^9/л$). Но в основной группе колебания уровня эритроцитов и тромбоцитов на протяжении всего срока наблюдения были статистически недостоверны по сравнению с исходными значениями и составили к концу месяца: эритроциты – $4,75 \pm 0,49 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $166,2 \pm 19,1$ г/л, гематокрит $38,7 \pm 4,2\%$, тромбоциты $208,2 \pm 29,1 \times 10^9/л$ ($p > 0,05$). Тогда как в контроле имелось достоверное снижение показателей гемограммы: эритроциты – $3,25 \pm 0,73 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – $105,5 \pm 27,2$ г/л, гематокрит $33,5 \pm 3,2\%$ и развитие тромбоцитоза $286,1 \pm 52,4 \times 10^9/л$ ($p < 0,05$).

Аналогичная тенденция, связанная с гепаторенальным синдромом вследствие системных инфекционных осложнений, отмечена для большинства биохимических показателей. Так, в контроле к концу месяца эксперимента зарегистрированы статистически значимые по сравнению с исходным уровнем и показателями основной группы гипопропротеинемия $40,4 \pm 7,5$ г/л и гипербилирубинемия $57,1 \pm 12,4$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Исходное плазменное содержание общего белка и билирубина составило $68,6 \pm 10,3$ г/л и $18,8 \pm 4,1$ мкмоль/л, а данные показатели в основной группе достигли $56,9 \pm 5,5$ г/л и $25,3 \pm 4,8$ мкмоль/л соответственно. Статистически достоверный рост азотемии относительно исходных величин (креатинин – $65,2 \pm 11,2$ мкмоль/л; мочевины – $3,28 \pm 1,21$ ммоль/л) зарегистрирован в обеих группах наблюдения и составил в основной группе: креатинин – $99,2 \pm 23,2$ мкмоль/л и мочевины – $6,71 \pm 1,55$ ммоль/л, в контрольной: креатинин – $154,2 \pm 38,6$ мкмоль/л и мочевины – $8,81 \pm 3,04$ ммоль/л ($p < 0,05$). При этом, в контроле больший уровень азотемии не достиг статистически достоверной разницы с основной группой наблюдения ($p < 0,05$). Показатели уровня лейкоцитов не имели нормального распределения в обеих группах наблюдения, в частности, в контрольной отмечена тенденция к лейкопении, что может говорить о выраженной миелодепрессии на фоне системных инфекционных осложнений.

У животных обеих групп наблюдения кишечная деривация мочи сопровождалась расстройством уродинамики верхних мочевых путей с развитием уретерогидронефроза по сравнению с исходными данными и контрлатеральной почкой, что подтверждено как ультразвуковым, так и томографическим исследованиями (рис. 3, 4). При УЗИ регистрировали прогрессирование ретенционных изменений в почке (рис. 3с) и истончение ее паренхимы (рис. 3 d) с увеличением сроков после операции в обеих группах наблюдения, но в контроле эти изменения были более выражены по сравнению с основной группой наблюдения.

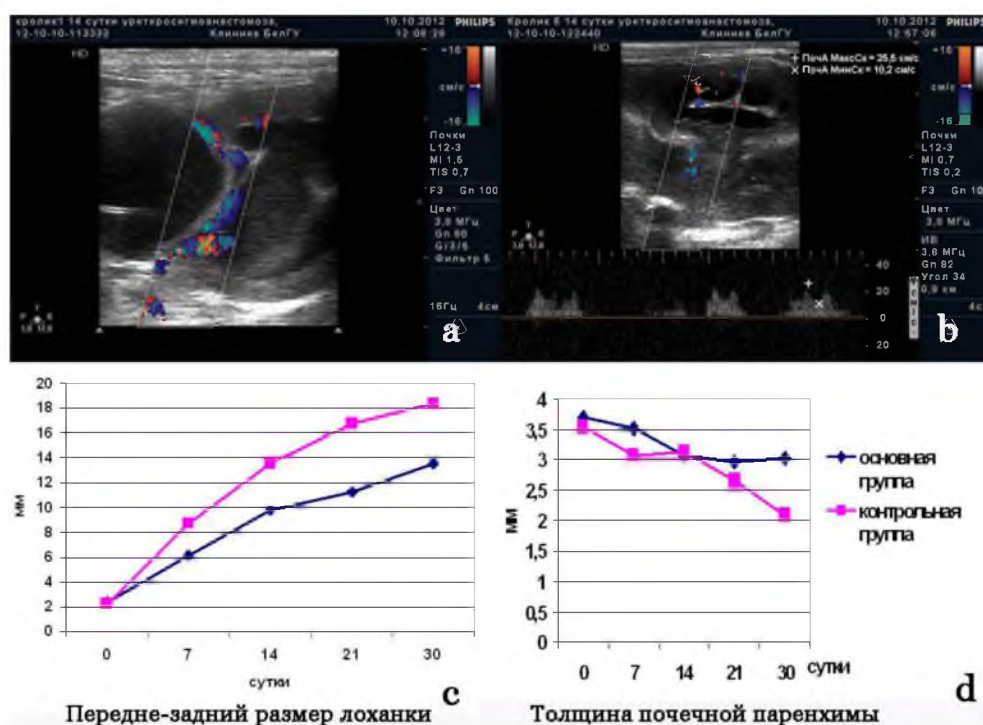


Рис. 3. Сонограммы 14 сутки после формирования уретеросигмоанастомоза контрольная (а) и основная (б) группы наблюдения. Динамика ультразвуковой морфометрии (с, d) в группах наблюдения

При СКТ почек так же отмечена большая прогрессия уродинамических нарушений у животных контрольной группы. Кроме того, в этой группе в нативную фазу зарегистрирован рост плотности лоханочного содержимого до $86,5 \pm 11,8$ HU, что достоверно больше, чем в основной группе – $19,7 \pm 4,5$ HU ($p < 0,05$, рис. 4 а, е) и говорит о пионефротической трансформации гидронефроза. Контрастное исследование в основной группе регистрировало отсроченную почечную функцию почки на 30 минуте исследования (рис. 4 с, d), тогда как в контроле почечная функция не определялась (рис. 4 г, h).

На секции макроскопическая картина почек животных контрольной группы характеризовалась увеличением почек, расширением лоханки и мочеточника, полостная система содержала густой гной (рис. 2 б). В основной группе пионефротическая трансформация зарегистрирована в двух (20%) наблюдениях. Морфологическое исследование в контроле выявило выраженную канальцевую гипертензию с расширением как проксимальных, так и дистальных почечных канальцев (рис. 5 а). В строме имела место выраженная диффузная воспалительная лейкоцитарная инфильтрация, представленная преимущественно полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 5 а), с образованием гнойно-деструктивных очагов в паренхиме почки (рис. 5 б). Помимо инфильтративной фазы воспаления в четырех наблюдениях выживших животных контрольной группы (66,7%) имела место картина альтеративного некротического папилита (рис. 5 с).

В основной группе признаки канальцевой гипертензии выражены незначительно и ограничены дистальными почечными канальцами и собирательными трубками (рис. 5 d, f). Диффузная воспалительная инфильтрация отсутствовала, немногочисленные очаговые инфильтраты имели смешанный характер с преобладанием клеток агранулоцитарного ряда (рис. 5 е), нектобиотические изменения сосочка не выявлены ни в одном наблюдении.

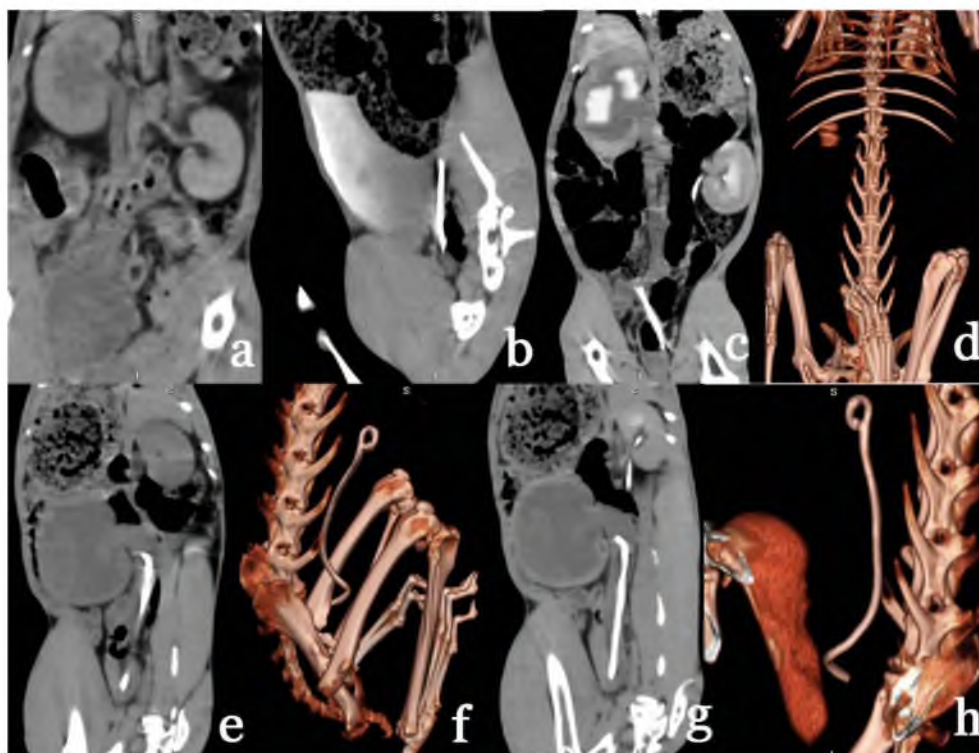


Рис. 4. Нативные (a, b) и контрастные 30° (c, d) томограммы основной группы наблюдения, нативные (e, f) и контрастные 30° (g, h) томограммы контрольной группы наблюдения

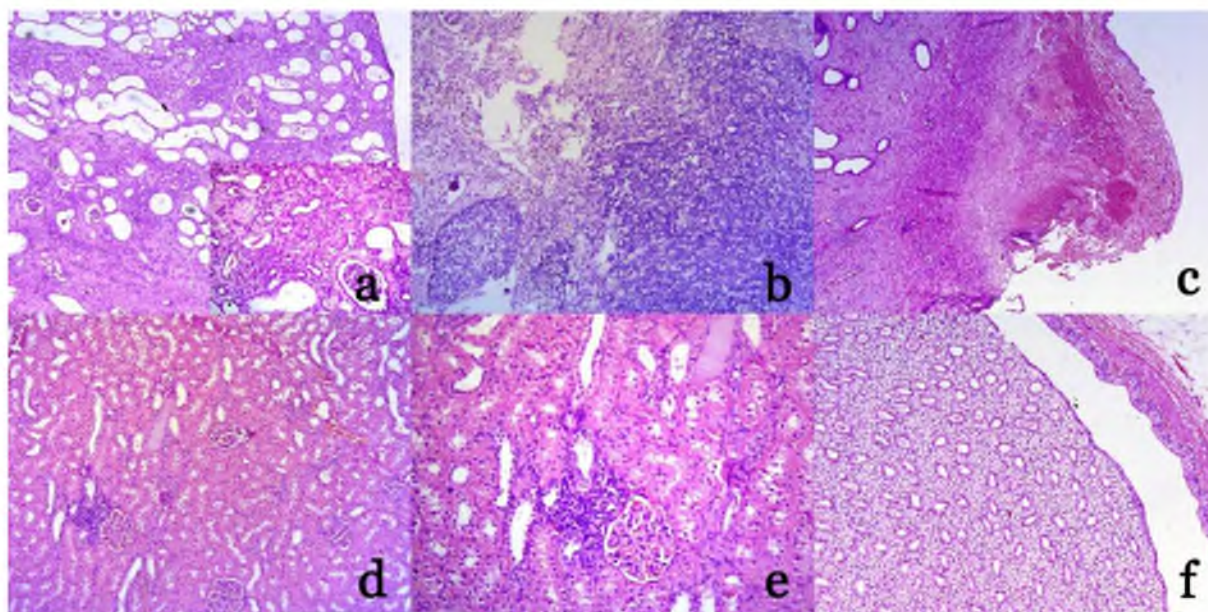


Рис. 5. Морфологическая картина почки (30 суток) после формирования уретеросигмоанастомоза. Контрольная (a-c) и основная (d-f) группы наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: a – X50(200); b, d, f – X100; c – X50; e – X200 (пояснения в тексте)

Для мочеточников характерна дилатация с образованием псевдополипов, последние более выражены в контрольной группе наблюдения (рис. 6 а, с). Для этой же группы характерна выраженная воспалительная полиморфноядерная инфильтрация всех слоев стенки мочеточника с развитием периуретерита (рис. 6 b). Уротелий мочеточников основной группы не утратил барьерных функций, поэтому стенка мочеточника содержит единичные клетки лейкоцитарного происхождения (рис. 6 d).

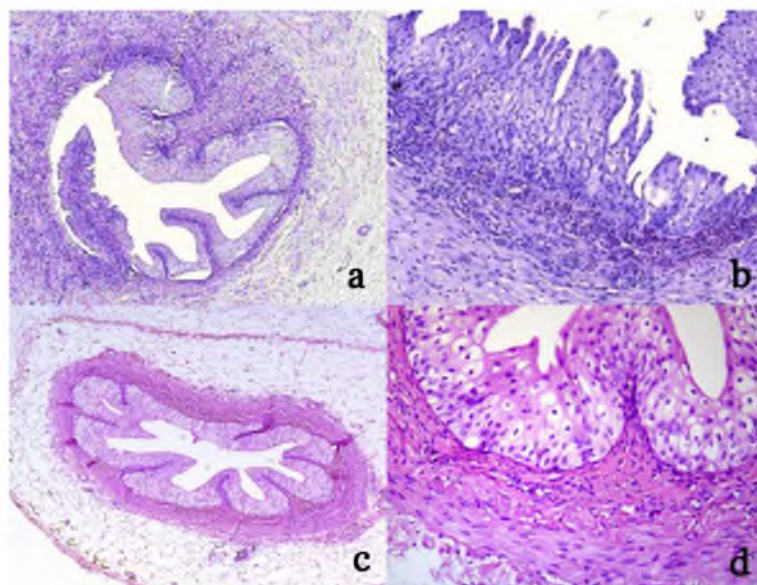


Рис. 6. Морфологическая картина мочеточника 30 суток после формирования уретеросигмоанастомоза контрольная (а-с) и основная (d-f) группы наблюдения. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение а – X50; b – X200; c – X50. d – X300. (пояснения в тексте)

Полиуретановый стент явился причиной восходящего рефлюкса и инфицирования верхних мочевых путей и почки. Площадь поверхности полиуретанового стента, контактирующей с мочеточником по причине практически сплошной стенки (есть 4 перфорационных отверстия 0,0036”) составляет около 240 мм², аналогичные показатели у экспериментального НСС – 60 мм². Наличие инородного тела (стента) благотворно сказывалось на персистенции бактериальной инфекции и развитии системных воспалительных осложнений с летальностью в контрольной группе наблюдения. Меньший внутренний просвет (внутренний диаметр полиуретанового стента в 1,6 раза, площадь просвета в 2,5 раза меньше таковых экспериментального НСС) увеличивали риск обструкции стента воспалительным детритом, преципитации солей на стенках, ранней обструкции стента. Следствием чего явилось развитие пионефроза в контрольной группе наблюдения. Ретенционные изменения (нарушения локального кровотока, пиелотубулярный рефлюкс, мочевиная инфильтрация), замыкая «порочный круг», усиливают воспалительные изменения в почке и верхних мочевых путях. Лучшие дренажные свойства экспериментального стента обусловлены не только большим соотношением внутренний диаметр/длина, но и отсутствием сплошной стенки. Последние обстоятельства наряду с сегментарностью дренирования обеспечивают интактность проксимального отрезка мочеточника у животных основной группы, что проявилось менее выраженными морфологическими изменениями в почках и мочеточниках животных основной группы наблюдения. На наш взгляд, данный факт и сыграл положительное значение в снижении риска восходящей (рефлюкс) инфекции.

Выводы.

1. Использование полиуретановых стентов сопровождалось развитием восходящей дренажной инфекции и 40% летальностью.
2. Конструктивные особенности НСС и сегментарный способ дренирования снизил риск развития восходящего рефлюкса в основной группе, что позволило избежать инфицирования ЧЛС в 30% наблюдениях и исключить летальность.
3. Дренирование почки внутренним полиуретановым стентом проявилось выраженными нарушениями уродинамики как следствие деструктивного инфекционно-воспалительного поражения стентированной почки.
4. Сегментарное дренирование почки экспериментальным НСС обеспечило лучшую дренажную функцию и предупредило развитие выраженных воспалительных изменений почки и мочеточника.

Литература

1. Топольский, А.М. Эндоскопические транспапиллярные методы лечения при патологии панкреатобилиарной зоны / А.М. Топольский, А.К. Жане, Ю.В. Каруна // Кубанский научный медицинский вестник. – 2007. – № 4-5. – С. 205-208.
2. Возможности эндоскопического билиодуоденального протезирования в лечении опухолевых и рубцовых стриктур внепеченочных желчных протоков / С.Г. Шаповальянц [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 57-64.



3. Дорончук, Д.Н. Выбор метода дренирования верхних мочевых путей при мочекаменной болезни / Д.Н. Дорончук, М.Ф. Трапезникова, В.В. Дутов // Урология. – 2010. – № 3. – С. 7-10.
4. Комяков, Б.К. Паллиативное дренирование верхних мочевых путей при опухолевой обструкции мочеточников / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев, А.Ж. Давранов // Амбулаторная хирургия. Стационарные и амбулаторные технологии. 2006. № 2. С. 17-19.
5. Сравнительная оценка хирургического и эндоскопического методов лечения больных с билиарной механической желтухой / В.И. Малярчук [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2003. – № 3. – С. 40-45.
6. Стентирование (стент-графт) гепатикохоледоха при механической желтухе опухолевой этиологии / В.Н. Шиповский [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. – № 2. – С. 79-80.
7. Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы / А.Г. Мартон [и др.] // Урология. – 2011. – № 2. – С. 7-13.
8. Management of malignant biliary obstruction: technical and clinical results using an expanded polytetrafluoroethylene fluorinated ethylene propylene (ePTFE/FEP)-covered metallic stent after 6-year experience. / F. Fanelli [et al.] // European Radiology. – 2008. – №18(5). – P. 911-919.

SHORT STENT IN PREVENTING ASCENDING INFECTION

**S.V. SHKODKIN^{1,2}, V.P. BONDAREV³
M.I. KOGAN⁴, S.V. IVANOV⁵
E.F. MICHAILOVA², N.G. BAHTINA²
Y.B. IDASHKIN², O.V. MIROSHNICHENKO¹
A.V. LUBUSHKIN¹**

¹*Belgorod National
Research University*

²*Belgorod Regional
Hospital St. Joasaph*

³*Kursk Regional
Anatomicopathological Office*

⁴*Rostov state medical university*

⁵*Kursk state medical university*

e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Ureteral stent is routinely used in urology. Inflammation, obstruction of the stent - the main causes of surgical complications.

Structural changes in the kidney and upper urinary tract after unilateral ureterosigmoidostomy studied 20 male rabbits breed giant gray mass 4420 - 4630 grams. In the main group were performed implantations of an experimental stent. As a control, has an internal ureteral polyurethane stent having the same diameter. In the pre- and postoperative period produced laboratory blood and urine tests. Ultrasound of the kidney and upper urinary tract was performed on Philips scanner using 3,8 MHz linear transducer, X-ray computed tomography – by tomography “Philips”. Laboratory monitoring is carried a month. One month after the start of the experiment performed a morphological study of the kidneys and ureters.

Polyurethane stent was the cause of an ascending infection, which led to 100% infection of the pelvis and 40% of deaths in the control group. This has resulted in inflammatory and sclerotic changes in the kidney and upper urinary tract. In the main group mortality was not, and the washings of the pelvis in 30% of animals were sterile. According to X-ray computed tomography and ultrasound animals in both groups had impaired urodynamics of the upper urinary tract, the severity of the past in the control was significantly higher.

Key words: medical implant the stent, inflammation, drainage.